Journal of Ilam University of Medical Sciences

P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

Investigating the therapeutic effect of doxorubicin and resveratrol on MCF7 breast cancer cells

Shima ZoratiPour [1], Atousa Moradzadegan [1*]

[1] Dept of Experimental Sciences, Dezful Branch, Islamic Azad University, Dezful, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:
Received: 29 April 2023
Revised: 17 May 2023
Accepted: 22 May 2023
Published Online:06 September 2023

**** Correspondence to:***
Atousa Moradzadegan
Dept of Experimental Sciences, Dezful Branch, Islamic Azad University, Dezful, Iran
Email:
a.moradzadegan@iaud.ac.ir

A B S T R A C T

Introduction: Doxorubicin (DOX), an anthracycline antibiotic, is one of the most effective anticancer agents used to treat breast cancer. Multidrug resistance is a major problem in the treatment of breast cancer, and researchers have tried to find an efficient strategy to overcome it. In this study, the synergistic anticancer effects of resveratrol (RSV) and DOX on human breast cancer cell lines (MCF-7) were investigated.

Material & Methods: This research was conducted in 2021-2022 in Afra Laboratory (Tehran, Iran). MCF-7 breast epithelial cells were treated with concentrations of 12.5, 25, 50, 100, and 200 µg/ml RSV for 24, 48, and 72 h, and then the wells containing the cells of this group were treated with different doses of DOX (0.25, 0.5, 2.5, 1, and 5 µg/ml for 24, 48, and 72 h). Afterward, the survival rate of the cell was evaluated using MTT assay and flow cytometry methods.

Findings: The results showed that the effect of resveratrol was less than 50% after 24 hours, indicating the effective role of time. In general, the antioxidant property of resveratrol decreased with an increase in concentration, so that the highest percentage of radical inhibition was recorded at a concentration of 25 µg/ml. The percentage of inhibition by DOX was also higher than the inhibition by RSV. However, for both samples, the percentage of radical inhibition decreased with increasing concentration.

Discussion & Conclusion: Resveratrol treatment increased the cytotoxic activity of DOX against breast cancer cell growth when administered concurrently or 24 h before DOX. These results suggested that treatment with a combination of RSV and DOX might be a useful strategy to enhance the efficacy of DOX by promoting the intracellular accumulation of DOX and reducing multidrug resistance in human breast cancer cells.

Keywords: Breast cancer, Doxorubicin, MCF-7, Resveratrol

➢ **How to cite this paper**
ZoratiPour S, Moradzadegan A. Investigating the therapeutic effect of doxorubicin and resveratrol on MCF7 breast cancer cells. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2023;31(3): 76-86.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

© The Author(s)

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام
JIUMS
P-ISSN: ۱۵۶۳-۴۷۲۸
E-ISSN: ۲۵۸۸-۳۱۳۵

ارزیابی اثر درمانی دوکسوروبیسین و رزوراترول بر روی سلول‌های رده MCF7 سرطان پستان

شیما ذرتی پور [۱]، آتوسا مرادزادگان [۱*]

[۱] گروه علوم تجربی، واحد دزفول، دانشگاه آزاد اسلامی، دزفول، ایران

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۹/۲۳
تاریخ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۱/۲۲
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۰۲
تاریخ انتشار: ۱۴۰۲/۰۶/۲۰

نویسنده مسئول:
آتوسا مرادزادگان
گروه علوم تجربی، واحد دزفول، دانشگاه آزاد اسلامی، دزفول، ایران
Email:
a.moradzadegan@iaud.ac.ir

چکیده

مقدمه: دوکسوروبیسین (DOX)، یک آنتی‌بیوتیک آنتراسایکلین و یکی از موثرترین عوامل ضد سرطانی است که برای درمان سرطان پستان استفاده می‌شود. مقاومت چند دارویی یک مشکل عمده در درمان سرطان پستان است و در مطالعات تلاش شده تا یک استراتژی کارآمد برای غلبه بر آن بیابند. در این پژوهش اثرات ضد سرطانی هم‌افزایی رزوراترول (RSV) و دوکسوروبیسین (DOX) بر روی رده‌های سلولی سرطان سینه (MCF-7) انسان مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: این پژوهش در سال ۱۴۰۰-۱۴۰۱ در آزمایشگاه افرا (تهران) انجام گردید. سلول‌های اپیتلیال پستان MCF-7 با غلظت‌های ۱۲/۵، ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم برمیلی‌لیتر رزوراترول (RSV) به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار شدند و سپس چاهک‌های حاوی سلول‌های این گروه با دوزهای متفاوت دوکسوروبیسین (DOX) (۰/۲۵، ۰/۵، ۲/۵، ۱ و ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر) به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار شدند و در ادامه میزان بقای سلولی با استفاده از تست سنجش MTT و روش فلوسایتومتری مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌های پژوهش: باتوجه به نتایج مطالعه تاثیر رزوراترول در مدت زمان ۲۴ ساعت، کمتر از ۵۰ درصد بود و این نشان‌دهنده نقش مؤثر زمان است. به طورکلی با افزایش غلظت رزوراترول خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن کاهش می‌یابد به گونه‌ای که در غلظت ۰/۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر بیشترین درصد مهار رادیکال دیده شد. همچنین درصد مهار توسط دوکسوربیسین بیشتر از مهار توسط رزوراترول بود ولی در هر دو نمونه با افزایش غلظت، درصد مهار رادیکال کاهش یافت.

بحث و نتیجه‌گیری: درمان رزورترول باعث افزایش فعالیت سیتوتوکسیک دوکسوروبیسین در برابر رشد سلول‌های سرطان سینه در صورت تجویز همزمان یا ۲۴ ساعت قبل از دوکسوروبیسین شد. این نتایج نشان داد که درمان ترکیبی شامل رزوراترول و دوکسوروبیسین می‌تواند یک استراتژی مفید برای افزایش اثربخشی دوکسوروبیسین با ترویج تجمع درون سلولی این دارو و کاهش مقاومت چند دارویی در سلول‌های سرطان سینه در انسان شود.

واژه‌های کلیدی: دوکسوروبیسین، رزوراترول، سرطان سینه، MCF-7

استناد: ذرتی‌پور، شیما؛ مرادزادگان، آتوسا. ارزیابی اثر درمانی دوکسوروبیسین و رزوراترول بر روی سلول‌های رده MCF7 سرطان پستان. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام، شهریور ۱۴۰۲؛۳۱(۳): ۸۶-۷۶.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

CC BY NC

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه است. سرطان پستان با حدود ۴/۲۷ درصد کل موارد ابتلا به سرطان، شایع‌ترین سرطان در میان زنان ایرانی است. بررسی‌ها نشان‌دهنده‌ی پایین‌تر بودن نرخ ابتلا و میانگین سن ابتلا (۶ /۴۹ سال) به سرطان پستان در ایران در مقایسه با کشورهای همسایه مانند عراق است (۱). در سال‌های اخیر مطالعات آماری گویای افزایش نسبتاً سریع میزان بروز این بیماری در ایران می‌باشد، به طوری که نرخ این بیماری از حدود ۱/۲۳ مورد از هر صد هزار نفر در سال ۲۰۰۵ به حدود ۴ /۲۷ مورد از هر صد هزار نفر در سال ۲۰۱۰ رسیده و میزان مرگ‌ومیر ناشی از این سرطان از ۱/۹۷ مورد از هر صد هزار نفر به ۴۵/۲ مورد از هر صد هزار نفر رسیده است که این موضوع خود سبب افزایش نگرانی‌ها در این زمینه شده است (۲).

اخیراً بررسی‌ها در زمینه‌ی عوامل ژنتیکی و محیطی مرتبط با سرطان پستان، مرتبط بودن این دو عامل را ثابت کرده است؛ خطر ابتلا به سرطان پستان در ارتباط با برخی عوامل ژنتیکی می‌تواند به طور چشمگیری تحت‌تاثیر عوامل محیطی تغییر کند (۳).

روش‌های درمانی متفاوتی برای درمان سرطان پستان نظیر عمل جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی وجود دارد. امروزه بیش از ۵۰ نوع داروی شیمی‌درمانی به طور گسترده در درمان انواع سرطان به کار می‌رود. این داروها می‌توانند پروتئین‌ها، RNAو DNA را مورد هدف قرار دهند (۴). یکی از رایج‌ترین روش‌های درمان این بیماری، شیمی‌درمانی است اما متاسفانه یافته‌های پژوهشی حاکی از آن است که اغلب داروهای شیمی درمانی، دارای اثرات جانبی و سمی هستند که موجب اختلال در عملکرد بافت‌های سالم از قبیل کبد و قلب می‌شود (۵). دوکسوروبیسین از جمله داروهای شیمی‌درمانی است که متعلق به خانواده آنتراسیکلین است. آنتراسیکلین‌ها جز آنتی‌بیوتیک‌ها بوده و یکی از موثرترین و وسیع‌ترین داروهای سیتوتوکسیک در درمان تومورها هستند. نام تجاری این دارو آدریامایسین (ADR) است و در درمان انواع وسیعی از سرطان‌ها از جمله سرطان پستان، ریه، معده، تیروئید، تخمدان و ... استفاده می‌شود و به دلیل ساختار شیمیایی ویژه، دارای خاصیت چربی دوستی بالا و نیمه عمر طولانی در بدن است (۶).

دوکسوروبیسین به تنهایی و یا در ترکیب با سایر داروهای شیمیایی برای درمان نئوپلاسم‌های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد؛ اما استفاده بالینی از این داروی ضد سرطانی به علت سمیت وابسته به دوز آن محدود شده است (۷). مشاهدات نشان می‌دهد طی درمان با دوکسوروبیسین، مقادیر زیادی از این دارو با غلظت بالا در کبد تجمع یافته و متابولیزه شده و به همین دلیل کبد به عنوان یکی از اندام‌های آسیب‌پذیر در هنگام درمان با این دارو شناخته شده است؛ به طوری که در حدود ۴۰ درصد از بیماران پس از درمان با این دارو از آسیب کبدی رنج می‌برند (۸).

مهم‌ترین علت مسمومیت دوکسوروبیسین در بافت کبد و قلب، آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد می‌باشد زیرا رادیکال‌های آزاد قادرند به پروتیین‌ها و لیپیدها متصل شده و یک اتم هیدروژن را از چربی‌های اشباع نشده جذب کنند و از این طریق باعث تحریک پراکسیداسیون لیپیدی و در نتیجه تغییرات در رتیکولوم اندوپلاستیک، کاهش سنتز پروتیین و افزایش سطح فاکتورهای استرسی در این بافت شوند (۹).

امروزه داروهای گیاهی به علت عدم عوارض جانبی نسبت به داروهای شیمیایی نظر بسیاری از دانشمندان را به خود جلب کرده‌اند (۱۰). گیاهان زیادی در درمان سرطان کاربرد دارند که ۶۰ درصد آن‌ها به صورت طبیعی مصرف می‌شوند (۱۱). استفاده از مکمل‌های گیاهی و طبیعی به علت افزایش توان ضد اکسایشی از جمله شیوه‌های مقابله با استرس اکسیداتیو است. رزوراترول دارای خواص آنتی‌اکسیدانی بوده و در پیشگیری و بهبود بسیاری از بیماری‌ها مفید است (۱۲). رزوراترول در ۷۰ نوع ماده گیاهی از جمله پوست میوه انگور و آب انگور وجود دارد. این ماده یک فیتوالاکسین ((Phytoalexin است که برای دفاع از انگور در برابر اشعه ماوراء بنفش، ویروس‌ها، باکتری‌ها و قارچ‌ها تولید می‌شود (۱۳).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

رزوراترول به علت داشتن خواص آنتی‌اکسیدانی باعث جلوگیری از اکسیداسیون کلسترول و LDL می‌شود (۱۴). رزوراترول یک ماده مشتق شده از گیاهان است که عضوی از خانواده پلی‌فنول‌ها می‌باشد و خاصیت آنتی‌اکسیدانی زیادی دارد. این گروه مواد به دلیل ساختار شیمیایی خود، توانمندی بسیار بالایی در مهار رادیکال‌های آزاد دارند. از آن‌جایی که رزوراترول هیچ گونه اثرات سمی و عوارض جانبی برای بدن نداشته و در خوراکی‌های طبیعی نیز وجود دارد انتخاب خوبی به منظور دفع رادیکال‌های آزاد موجود در بافت‌ها است (۱۵). مطالعات انجام شده بر روی سلول‌های سرطان پستان نشان دهنده‌ی اثر پیشگیری کننده رزوراترول در سه مرحله عمده این بیماری یعنی شروع، رشد و پیشرفت می‌باشد. مکانیسم‌های پیشنهادی برای این نقش‌های محافظتی عبارتند از: تغییر بیان Cytochrome P450، کاهش فعالیت پروتیئن مقاومت سرطان پستان (BCRP)، مهار انتخابی CYP1A1 انسان، فعال کنندگان فاز II کارسینوژن در جهت مهار شروع فرآیند سرطان‌زایی، مهار سیکلوکسیژناز-۲ و پروتیین کیناز Cو سرکوب فعال سازی Kb-NF در جهت مهار رشد، القای آپوپتوز و شکستن کنترل چرخه‌ی سلولی در جهت مهار رشد سلول. با وجود راه طولانی پیش‌رو برای استفاده از رزوراترول به‌عنوان یک عامل پیشگیری‌کننده در سرطان پستان، این شواهد ویژگی‌های قابل توجهی را برای آن پیشنهاد می‌کند (۱۶). هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر درمان ترکیبی دوکسوروبیسین و رزوراترول برروی رده سلولی سرطان پستان (MCF7)بود.

مواد و روش‌ها

این پژوهش در سال ۱۳۹۹-۱۴۰۰ در آزمایشگاه زیست پژوه افرا (تهران) انجام گردیده است. این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره‌ی پژوهانه‌ی ۹۸۰۰۹۲۴۵۵ زیست‌شناسی گرایش سلولی و مولکولی مصوب شورای پژوهش طرح‌های دانشگاه آزاد اسلامی دزفول می‌باشد.

رده سلولی: رده سلولی سرطان سینه (MCF7) از انیستیتو پاستور ایران تهیه شد و در محیط کشت RPMI 1640حاوی ۵ درصد سرم گاوی، 55µg/ml استرپتومایسین، 1µg/ml پنی‌سیلین و 2 µg/ml ضد قارچ کشت داده شد. سلول‌ها در شرایط استاندارد دی اکسید کربن ۵ درصد، دمای ۳۷ درجه و رطوبت ۸۰ درصد در انکوباتور قرار گرفتند.

بررسی رشد سلولی: در این پژوهش به منظور بررسی رشد سلولی از روش MTT (دی متیل تیازول- دی فنیل تترازولیوم بروماید) استفاده گردید. آنزیم سوکسینات دهیدروژناز موجود در میتوکندری سلول‌های زنده، MTT را که ترکیب زردرنگی می‌باشد، احیا کرده و آن را به کریستال‌های ارغوانی فورمازان تبدیل می‌کند. وجود رنگ ارغوانی بیشتر بیانگر تعداد سلول زنده بیشتر می‌باشد. مراحل انجام آزمایش به صورت زیر می‌باشد:

پس از شمارش سلولی با کمک لام نئوبار و تهیه سوسپانسیون با غلظت مناسب، به هر چاهک پلیت ۹۶ خانه ۹۰ میکرولیتر محیط کشت حاوی ۱۰ عدد سلول از رده سلولی موردنظر اضافه گردید (برای هر غلظت از نمونه‌ها سه چاهک در نظر گرفته شد) و برای مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور قرار گرفت تا سلول‌ها به مرحله رشد لگاریتمی خود رسیده و به کف پلیت بچسبند؛ سپس سلول‌ها با غلظت‌های ۱۲/۵، ۲۵، ۵۰،۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم برمیلی‌لیتر رزوراترول (RSV) به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار شدند (هر غلظت در هر میکرو پلیت سه بارتکرار گردید). سپس استوکMTT شرکت سیگما به مقدار ۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر تهیه شد و سپس به هر چاهک ۱۰میکرولیتر اضافه گردید. پلیت‌های ۹۶ خانه با فویل پوشانده و به مدت ۴ ساعت در انکوباتور قرار داده شد. پس از طی شدن زمان لازم، محلول MTT درون چاهک‌ها با دقت کامل و به‌طوری که کریستال‌های متصل به کف جدا نشود، خارج شده و۵۰ میکرولیتر از DMSO به هر چاهک به منظور انحلال کریستال‌های فورمازان افزوده شد. پس از ۱۵ دقیقه جذب، کلونی‌های سلولی رنگ گرفته در هر چاهک با دستگاه reader plate ELISA در ۲ طول موج ۷۰ و ۶۹۰ نانومتر مورد بررسی قرار گرفت. مراحل بالا برای بررسی اثر دوکسوروبیسین در رقت‌های ۰/۲۵، ۰/۵، ۱، ۲/۵ و ۵ میکروگرم بر روی رده سلولی MCF-7 در سه بازه زمانی (۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت) انجام گردید.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

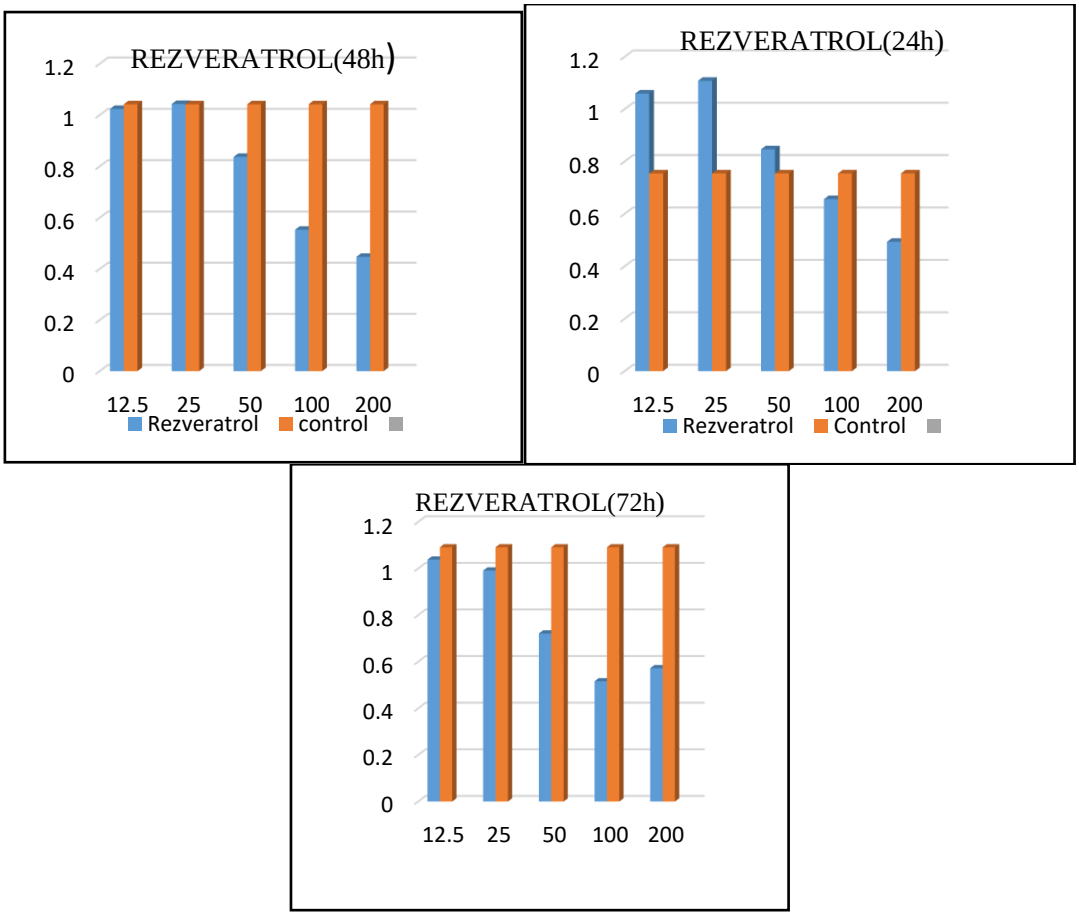
فلوسایتومتری: دستگاه فلوسایتومتری بر اساس شدت نور فلورسانس که توسط هر سلول واحد ساطع می‌شود، محتوای DNA هرکدام از مراحل چرخه سلولی را تعیین می‌نماید. داده‌های خام به دست آمده از دستگاه فلوسایتومتر، توسط نرم افزار مخصوص Flomax بررسی شد. در نرم افزار Flomax می‌توان داده‌ها را به صورت‌های مختلفی مانند روش لکه‌گذاری نقطه‌ای(Dot Blot)، هیستوگرام و . . . نشان داد که در این مطالعه به دلیل سهولت و رساتر بودن داده‌ها از هیستوگرام استفاده شد.

بررسی آماری: اطلاعات ثبت‌شده به نرم‌افزارGraphpad EXCEL وارد شده و با کمک آزمون‌های آماری اختصاصی One way ANOVA و Tukey تجزیه و تحلیل شد. میانگین ± انحراف معیار (Mean±SD) هر گروه با ۵ نمونه آزمایش محاسبه گردید و آنالیز آماری با نرم افزار (19.0 version) SPSS Chicago,IL,USA انجام شد (نمودار شماره ۴ و ۵).

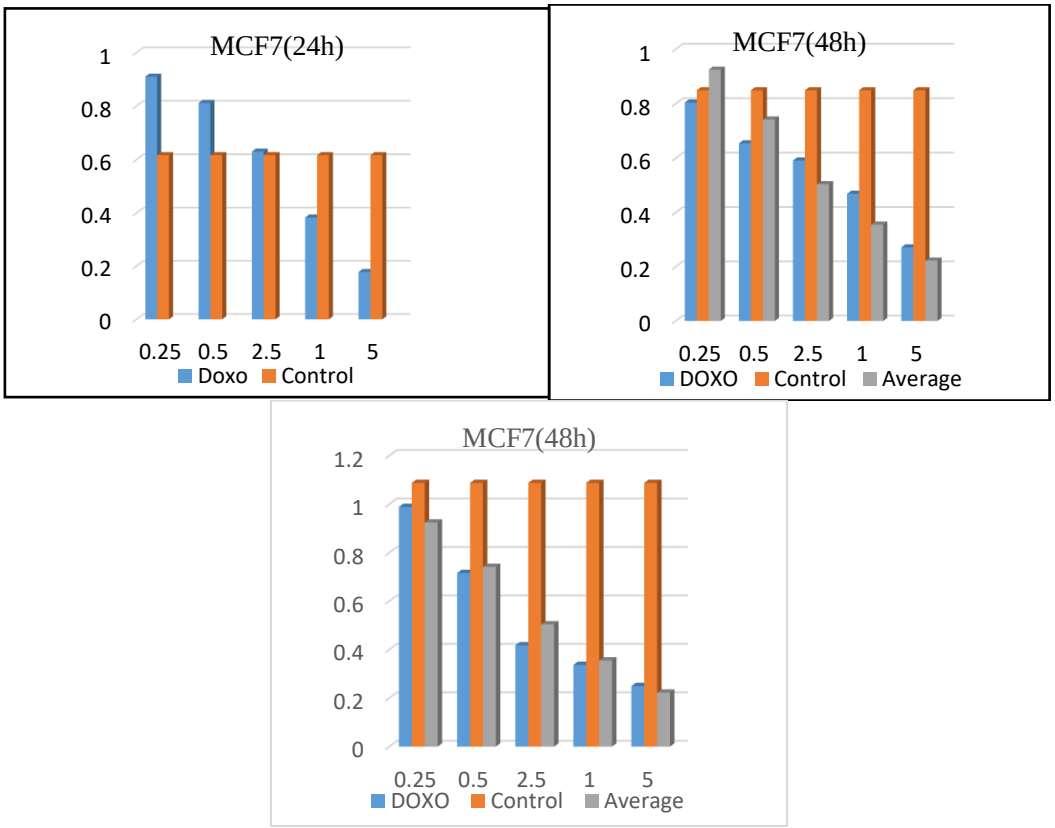
یافته های پژوهش

در این پژوهش بررسی اثرات ضد توموری داروی دوکسوروبیسین و رزوراترول بر روی سلول‌های رده MCF7 سرطان پستان انجام گرفت. تاثیر غلظت‌های مختلف رزوراترول از جمله غلظت ۱۲/۵, ۲۵, ۵۰, ۱۰۰, ۲۰۰ همگی با واحد میکروگرم بر میلی‌لیتر بر روی رده‌های سلولی مذکور سنجیده شد. در این مطالعه مشاهده شد با افزایش غلظت رزوراترول درصد کشندگی سلول‌های MCF7 افزایش یافته ولی این افزایش کمتر از ۵۰ درصد بود. بیشترین غلظت ۲۰۰ میکروگرم بود و کمترین اثر کشندگی را روی سلول‌های MCF7 داشت (۰/۴۹۳ ٪). اما تأثیر همین عصاره با غلظت ۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر بر روی سلول‌های MCF7 برابر ۱/۱۰۸ درصد بود. بالاترین تاثیر غلظت رزوراترول بر روی سلول‌هایMCF7 به ترتیب ۰/۸۴۶ درصد، ۰/۶۵۶ درصد و ۰/۴۹۳ درصد بود که نشان می‌دهد با افزایش غلظت، درصد کشندگی رزوراترول بر روی رده‌های سلولی مذکور کمتر می‌شود. باید توجه داشت که در مدت زمان ۲۴ ساعت درصد کشندگی رزوراترول بر روی رده‌های سلولی مذکور کمتر از ۵۰ درصد است. با بررسی و مقایسه نمونه‌ها بعد از گذشت ۴۸ و ۷۲ ساعت مشخص شد رزوراترول با افزایش زمان و غلظت، تأثیر کشندگی بیشتری بر روی سلول‌های MCF7 می‌گذارد و در زمان ۷۲ ساعت، IC50 در غلظت‌های کمتر به دست می‌آید (نمودار شماره ۱). از سوی دیگر نتایج نشان داد با افزایش غلظت دوکسوروبسین درصد کشندگی آن کمتر می‌شود و بین کمترین غلظت ۰/۲۵ میکروگرم و بیشترین غلظت ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر اختلاف بسیاری از نظر درصد کشندگی وجود دارد که باز هم غلظت نقش تعیین‌کننده‌ای در افزایش درصد کشندگی داشت (نمودار شماره ۲). در تفسیر هیستوگرام‌های به دست آمده از دستگاه فلوسیتومتری بوسیله نرم افزارFlomax ، قله ابتدائی از سمت چپ به طور معمول به عنوان گروه کنترل معرفی و گروه دوم جمعیت سلولی که تحت نام رزرواترول نامیده می‌شوند، نمایانگر سلول‌های آپوپتوتیک و گروه سوم شامل گروه دریافت کننده دوکسوروبسین می‌باشند. در این مطالعه تلاش شد تا محدوده نمودار ابتدا برای یکی از نمونه‌های کنترل تعیین شود و پس از آن مشابه همان محدوده برای سایر نمونه‌ها تعریف گردد (نمودار شماره ۱). از سوی دیگر مشاهده شد با بررسی تاثیر خاصیت آنتی اکسیدانی رزوراترول و دوکسوروبسین بر روی سلول‌های سرطانی MCF7با افزایش غلظت رزوراترول و دوکسوروبسین خاصیت آنتی اکسیدانی آن‌ها کاهش می‌یابد (نمودار شماره ۴ و ۵).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]



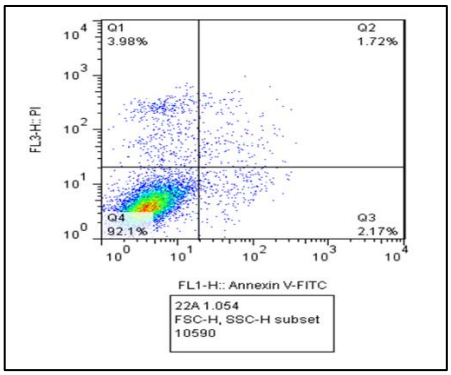
نمودار شماره ۱. مقایسه میانگین درصد کشندگی سلول MCF7 در حضور رزوراترول در مدت ۲۴ساعت.

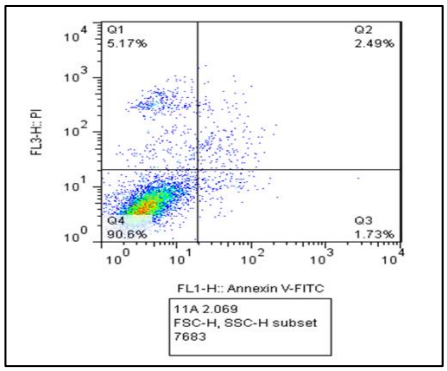


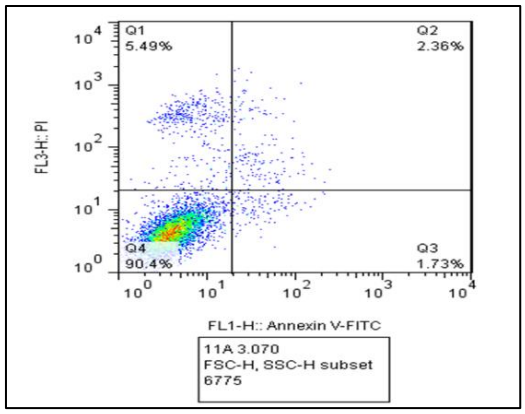
نمودار شماره ۲. مقایسه میانگین درصد کشندگی سلول MCF7در حضور دوکسوروبیسین در مدت ۲۴ ساعت

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

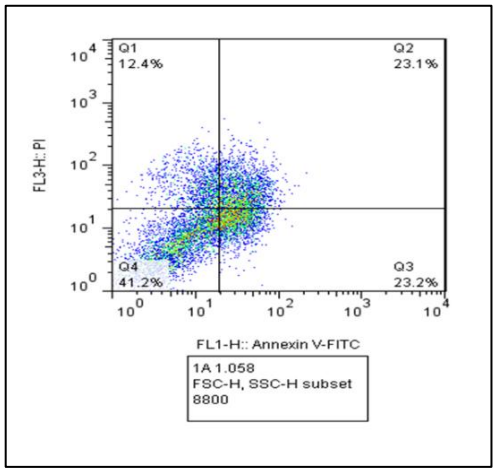
control

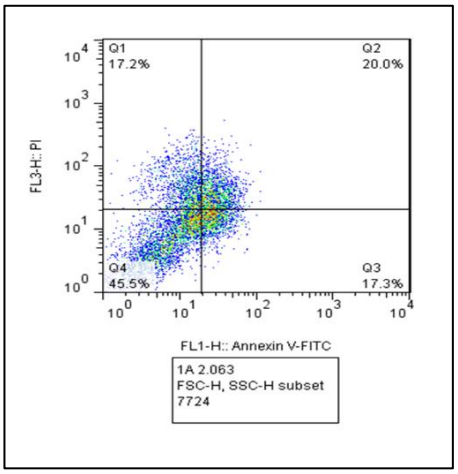


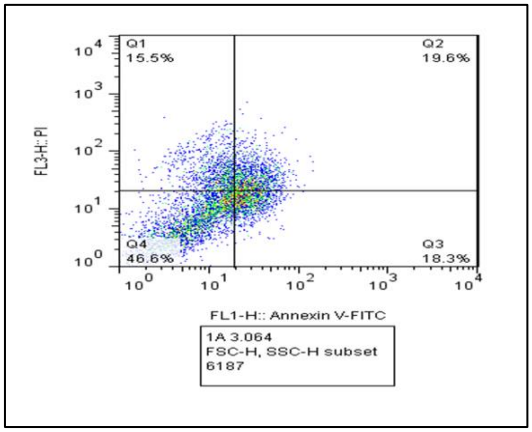




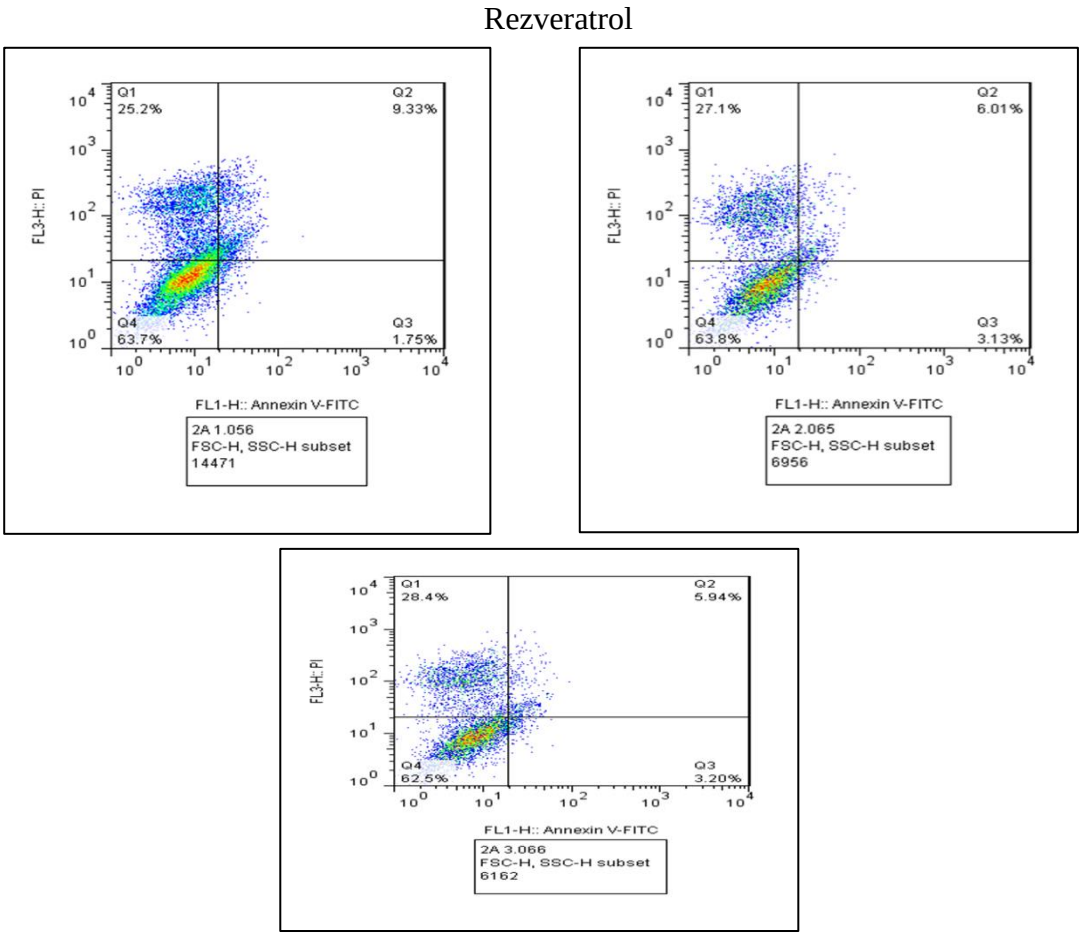
DOXO



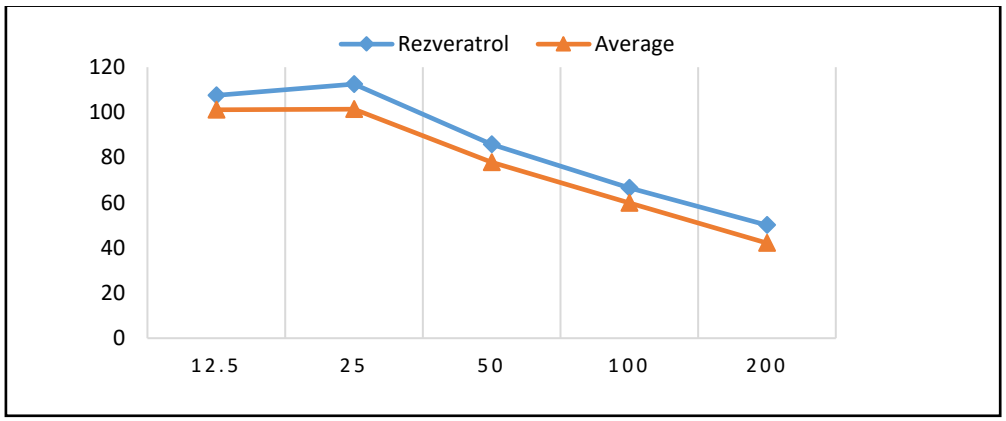




[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

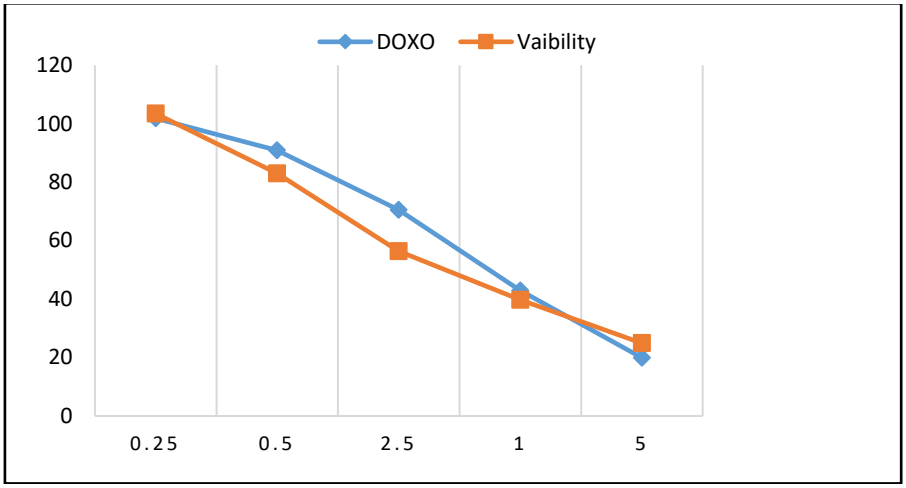


نمودار شماره ۳. تصاویری از نتایج فلوسایتومتری مقایسه سه گروه رزرواترول، دوکسوروبیسین و کنترل.



نمودار شماره ٤. درصد مهار سلول‌های سرطانی توسط رزوراترول.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]



نمودار شماره ۵. درصد مهار توسط دوکسوروبیسین بر روی سلول‌های سرطانی.

بحث و نتیجه‌گیری

سرطان پستان عامل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان در سراسر جهان است (۱۷). بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که چندین ماده غذایی فعال زیستی مانند پلی‌فنل‌ها (کورکومین، جنیستئین و کورستین) می‌توانند حساسیت پرتویی سلول‌های تومور را افزایش دهند. یافته‌های اخیر نشان داده‌اند که رزوراترول به‌عنوان یک ماده غذایی با فعالیت ضد توموری می‌تواند با تنظیم miR-122-5p از پیشرفت سرطان جلوگیری کند (۱۸).

مطالعه گوپتا و همکارانش نشان داد مکانیسم‌های مولکولی حساس‌سازی رزوراترول برای آپوپتوز ناشی از دارو، شامل توقف چرخه سلولی در فاز S می‌شود که به عنوان یک استراتژی برای افزایش نفوذ دارو به سلول‌ها مورد استفاده قرار گرفته است. بنابراین بر اثر داروی وابسته به چرخه سلولی ممکن است سلول‌های بیشتری تحت آپوپتوز قرار گیرند و سیکل را ترک کنند تا وارد فاز G0 شوند (۱۹). این یافته‌ها با افزایش مشاهده شده در جذب سلولی دوکسوروبسین پس از درمان هم زمان با رزوراترول که به صورت وابسته به دوز بود، تأیید شده‌اند و با نتایج این پژوهش هم‌خوانی دارد.

علاوه بر این رزوراترول هم فعالیت‌های محافظت کننده قلبی و هم ضد توموری دارد (۱۹, ۲۰). به نظر می‌رسد رزوراترول بیان بسیاری از ژن‌های دخیل در کنترل چرخه سلولی، چسبندگی سلول به سلول و حرکت سلولی را تنظیم می‌کند، بنابراین احتمالاً اثراتی را بر خواص مکانیکی سلول نیز نشان می‌دهد (۲۱). مطالعه دیویه و همکارانش نشان داد با وجود اینکه دوکسوروبیسین پر مصرف‌ترین دارو در درمان انواع نئوپلاسم‌های انسانی است، اما با افزایش استفاده از این دارو کاردیومیوپاتی وابسته به دوز تجمعی حاد و مزمن به عنوان عامل محدود کننده اصلی شیمی درمانی دوکسوروبسین شناخته شده است (۲۳).

در مطالعه حاضر، با استفاده از یک پروتکل مرتبط بالینی دریافتیم که ۲۴ ساعت درمان با رزوراترول برای تقویت اثرات دوکسوروبسین به مدت ۵ روز از طریق القای آپوپتوز و پیری کافی نیست و حداقل ۱۵ روز مناسب است. اتوفاژی در سطوح بالایی در سلول هایی که حداقل ۵ روز با دوکسوروبسین و دوکسوروبسین بعلاوه رزوراترول زنده مانده بودند، شناسایی شد و مهار منطقی این مکانیسم باعث آپوپتوز و افزایش سمیت طولانی مدت درمان ترکیبی شد. این یافته هم‌سو با نتایج مطالعه چن و همکارانش است که نشان می‌دهد مهار اتوفاژی به عنوان یک استراتژی برای غلبه بر مقاومت سرطان پستان از جمله مقاومت به دوکسوروبسین است (۲۲). در این پژوهش هدف مطالعه کاهش دوز و سمیت داروی دوکسوروبیسین برای دستیابی به اثر هم‌افزایی و مقابله با مقاومت برخی از درمان‌های ضد سرطان در رژیم‌های درمانی ترکیبی است. در این پژوهش یک استراتژی درمانی ترکیبی جدید برای شناسایی اثر درمانی هم افزایی دوکسوروبسین با رزرواترول ارائه شد که به طور همزمان مهار MCF-7 اتوفاژی از طریق روش‌های وابسته به آپوپتوز، مورد

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

هدف قرار می‌گیرد و به طور بالقوه به عنوان عوامل ضد سرطان امیدوارکننده عمل می‌کند. در کمال تعجب، یافته‌های ما نشان داد که دوکسوروبسین با درمان ترکیبی رزرواترول، فعال‌سازی مسیرهای سلولی MCF-7 را کاهش می‌دهد، بنابراین ما را به سمت بررسی مکانیسم هم‌افزایی احتمالی بین آن داروهای چند هدفی که به‌طور چشمگیری بر تکثیر سلول‌های سرطانی تأثیر می‌گذارند، هدایت نمود و تولید ROS و آپوپتوز نهایی را القا کرد. گزارش شده است که فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ PI3K/AKT نقش مهمی در تعدیل توسعه و پیشرفت سرطان دارد و به مقاومت در برابر عوامل ضد سرطان کمک می‌کند. این یافته‌ها بیشتر با افزایش مشاهده شده در جذب سلولی دوکسوروبسین پس از درمان همزمان با رزوراترول، که به صورت وابسته به دوز بود، تأیید شده‌اند. افزایش نسبت تجمع این دارو برای سلول‌های تیمار شده با دوکسوروبسین و رزوراترول وجود داشت. این بدان معناست که رزوراترول نه تنها با القای توقف چرخه سلولی در فاز S، نسبت بیشتری از سلول‌های MCF7 را در معرض دوکسوروبسین قرار می‌دهد، بلکه غلظت دوکسوروبسین موجود در داخل سلول‌ها را احتمالاً افزایش می‌دهد.

غلظت ترکیبات مورد استفاده در مطالعه حاضر ۰/۱۲ و ۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. بیشترین اثر سیتوتوکسیک روی سلول‌های MCF-7 که با استفاده از آزمون MTT ارزیابی شد، در غلظت ۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر مشاهده شد. تأثیر وابسته به غلظت رزوراترول و دیگر ترکیبات طبیعی کوچک روی سلول‌های سرطانی قبلاً توسط پژوهشگران دیگر مشاهده شده بود (۲۳). رزوراترول در ترکیب با دوکسوروبسین زنده ماندن متابولیک را به همان میزان به تنهایی، کاهش داد. در نهایت در این مطالعه میزان آپوپتوز ۲۴ ساعت پس از قرار گرفتن در معرض رزوراترول اندازه‌گیری شد. دستاوردهای پژوهش حاضر شامل موارد زیر بود:

۱. قرار گرفتن سلول MCF-7 در معرض رزوراترول به مدت ۴۸ ساعت به عنوان حیاتی‌ترین فاصله زمانی ظاهر شد که در آن سلول‌ها بیشترین تغییرات همزمان را در تمام پارامترهای آزمایش شده متحمل شدند.

۲. این بخش مربوط به زمان انکوباسیون۷۲ ساعته است، جایی که شواهدی از برخورد غیرقابل برگشت فعالیت سلولی ناشی از رزوراترول مشاهده گردید. تأثیر رزوراترول در مدت زمان ۲۴ ساعت کمتر از ۵۰ درصد بود و این نشان دهنده این است که زمان نقش مؤثری دارد.

۳. به طورکلی با افزایش غلظت و زمان، میزان تأثیرگذاری رزوراترول بیشتر می‌شود که نشان می‌دهد در غلظت‌های بالاتر و مدت زمان بیشتر درصد کشندگی و تغییر شکل سلول‌ها بیشتر است. همچنین تاثیر درصد کشندگی دوکسوروبسین با افزایش غلظت و زمان بیشتر می‌شود. بازده رزوراترول و دوکسوروبسین به زمان و غلظت وابسته است و هر دو فاکتور مهم و تعیین کننده هستند.

نتایج حاصل از این مطالعه می‌تواند به عنوان عامل مهم و تأثیرگذاری در درمان سرطان باشد. با توجه به اینکه درمان با رزرواترول در کنار درمان با دوکسوروبسین در درمان سرطان می‌تواند استفاده شود، پیشنهاد می‌شود تحقیقات بیشتری بر روی درمان توأم رزرواترول و دوکسوروبیسین انجام گیرد و تأثیر آن بر روی موجودات سرطانی مثل موش و در شرایط Invivo بررسی شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از دانشگاه آزاد اسلامی واحد دزفول به جهت حمایت و تخصیص شماره‌ی پژوهانه‌ی ۹۸۰۰۹۲۴۵۵ مصوب شورای پژوهش قدرانی وتشکرمی‌نمایند

تعارض منافع

بدین وسیله نویسندگان اعلام می‌نمایند که نتایج این پژوهش با منافع هیچ سازمان یا افرادی تعارض ندارد.

References

1. Jazayeri S SS, Ramezani R, Kaviani A. Incidence of primary breast cancer in Iran: Ten-year national cancer registry data report. Cancer Epidemiol 2015;39: 519-27. doi: 10.1016/j.canep.2015.04.016.

2. Faraji SN, Mojtahedi Z, Ghalamfarsa G, Takhshid MA. N-myc downstream-regulated gene 2 overexpression reduces matrix metalloproteinase-2 and-9 activities and cell invasion of A549 lung cancer cell line in vitro. IJBMS 2015;18: 773.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

3. Comstock C GC, Newstead G, Snyder B, Gareen I, Bergin J, et al. Comparison of abbreviated breast MRI vs digital breast tomosynthesis for breast cancer detection among women with dense breasts undergoing screening. JAMA 2020;323: 746-56. doi: 10.1001/jama.2020.0572.
4. Malmgren J HM, Atwood M, Kaplan H. Examination of a paradox: recurrent metastatic breast cancer incidence declines without improved distant disease survival: 1990-2011. Breast Cancer Res Treat 2019;174: 505-14. doi: 10.1007/s10549-018-05090-y.
5. Carlino M VV, Girgis C, Giannarelli D, Guminski A, Festino L, et al. Cessation of targeted therapy after a complete response in BRAF-mutant advanced melanoma: a case series. Br J Cancer 2016:115:1280-4. doi: 10.1038/bjc.2016.321.
6. Thorn C OC, Marsh S, Hernandez-Boussard T, McLeod H, Klein T, et al. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. Pharmacogenet Genomics 2011; 21: 440. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833ffb56.
7. Nagai K FS, Otani K, Nagamine Y, Omotani S, Hatsuda Y, et al. Prevention of doxorubicin-induced renal toxicity by theanine in rats. Pharmacology 2018;101: 219-24. doi: 10.1159/000486625.
8. Brown T SD, Allen A. Implications of Breast Cancer Chemotherapy-Induced Inflammation on the Gut, Liver, and Central Nervous System. Biomedicines 2021;9: 189. doi: 10.3390/biomedicines9020189.
9. Alshelleh M PJ, John V, Rishi A, Bernstein D, Roth N. Olaparib-Induced Immune-Mediated Liver Injury. ACG Case Rep J 2022;9. doi: 10.14309/crj.0000000000000735.
10. Liu H DS, Han L, Ren Y, Gu J, He L, et al. Mesenchymal stem cells, exosomes and exosome-mimics as smart drug carriers for targeted cancer therapy. Colloids Surf B Biointerfaces 2022;209: 112163. doi: 10.1016/j.colsurfb.2021.112163.
11. Majolo F DL, Marmitt D, et al. Medicinal plants and bioactive natural compounds for cancer treatment: Important advances for drug discovery. Phytochem Lett 2019;31, 196-207. doi: 10.1016/j.phytol.2019.04.003.
12. Kritikos S PK, Draganidis D, et al. Effect of whey vs. soy protein supplementation on recovery kinetics following speed endurance training in competitive male soccer players: a randomized controlled trial. J Int Soc Sports Nutr 2021; 18:23. doi: 10.1186/s12970-021-00420-w.
13. Wu P LY, Kuo Y, Tsai S, Lin C. Preparation and evaluation of novel transfersomes combined with the natural antioxidant resveratrol. Molecules 2019;24: 600. doi: 10.3390/molecules24030600.
14. Kra G DJ, Gabay H, Yosefi S, Zachut M. Antioxidant Resveratrol Increases Lipolytic and Reduces Lipogenic Gene Expression under In Vitro Heat Stress Conditions in Dedifferentiated Adipocyte-Derived Progeny Cells from Dairy Cows. Antioxidants 2021;10: 905. doi: 10.3390/antiox10060905.
15. Tripathy DR, Panda A, Dinda AK, Dasgupta S. Positional preferences in flavonoids for inhibition of ribonuclease A: Where "OH" where? Proteins 2021; 89:577-87. doi: 10.1002/prot.26043.
16. Yang R, Dong H, Jia S, Yang Z. Resveratrol as a modulatory of apoptosis and autophagy in cancer therapy. Clin Transl Oncol 2022; 24:1219-30. doi: 10.1007/s12094-021-02770-y.
17. Abdelwahab Yousef AJ. Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. Semin Oncol 2017; 44:267-72. doi: 10.1053/j.seminoncol.2017.11.002.
18. Zhang W, Jiang H, Chen Y, Ren F. Resveratrol chemosensitizes adriamycin-resistant breast cancer cells by modulating miR-122-5p. J Cell Biochem 2019;120:16283-92. doi: 10.1002/jcb.28910.
19. Gomes BAQ, Silva JPB, Romeiro CFR, Dos Santos SM, Rodrigues CA, Gonçalves PR, et al. Neuroprotective Mechanisms of Resveratrol in Alzheimer's Disease: Role of SIRT1. Oxid Med Cell Longev 2018; 2018:8152373. doi: 10.1155/2018/8152373.
20. Griñán-Ferré C, Bellver-Sanchis A, Izquierdo V, Corpas R, Roig-Soriano J, Chillón M, et al. The pleiotropic neuroprotective effects of resveratrol in cognitive decline and Alzheimer's disease pathology: From antioxidant to epigenetic therapy. Ageing Res Rev 2021; 67:101271. doi: 10.1016/j.arr.2021.101271.
21. Le Corre L, Chalabi N, Delort L, Bignon YJ, Bernard-Gallon DJ. Differential expression of genes induced by resveratrol in human breast cancer cell lines. Nutr Cancer 2006; 56:193-203. doi: 10.1207/s15327914nc5602_10.
22. Chen C, Lu L, Yan S, Yi H, Yao H, Wu D, et al. Autophagy and doxorubicin resistance in cancer. Anticancer Drugs 2018; 29:1-9. doi: 10.1097/CAD.0000000000000572.
23. Tan Y, Wei X, Zhang W, Wang X, Wang K, Du B, et al. Resveratrol enhances the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells by downregulating E2F1. Oncol Rep 2017; 37:1833-41. doi: 10.3892/or.2017.5413.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]